

## 新規ドナー特異的抗体における生体肺移植と脳死肺移植の比較

### Comparison of de novo donor-specific antibodies between living and cadaveric lung transplantation

研究分担者 伊達洋至

京都大学大学院医学研究科 器官外科学講座呼吸器外科 教授

#### 研究要旨

難治性呼吸器疾患・肺高血圧症などの終末期呼吸器疾患に対する治療法である肺移植では慢性期予後の改善が喫緊の課題である。本研究では、慢性拒絶の一因と考えられる抗ドナー抗体に着目し、京都大学医学部付属病院において行った肺移植患者の術後新規抗ドナー抗体について、脳死肺移植・生体肺移植において比較を行い、それぞれの特徴が異なることを示した。

#### A. 研究目的

肺移植は重症呼吸器疾患の終末期における根治的治療であるが、深刻なドナー不足や慢性拒絶により術後慢性期の予後が不良であることなどの問題を抱えている。本邦では親族間の生体肺葉移植は脳死ドナー不足の解決策として致命的な呼吸器疾患患者の救命のための最終手段となっている。肺移植の術後慢性期の治療成績は、他の固形臓器移植と比して不良である。主たる原因としてはCLADと呼ばれる慢性拒絶があげられ、CLADに関わる要因として抗ドナー抗体(DSA)と抗体関連拒絶(AMR)は、近年注目を集めている。しかしながら、既存の報告は対象が脳死肺移植に限定されており、生体肺移植に関しての術後新規抗ドナー抗体について報告した文献はない。京都大学医学部付属病院で前向きに収集されたデータを用いて生体肺移植および脳死肺移植におけるドナー特異的抗体の特徴を比較した。

#### B. 研究方法

2009年10月から2019年9月に当施設で肺移植を行った211例（脳死肺移植128例、生体肺移植83例）から、術前データ欠損の18例、術前に抗ドナー抗体を認めた7例、再肺移植後の4例を除外し、脳死肺移植108例生体肺移植74例を対象とした。術前・術後1, 3, 6, 12か月及びその後1年ごとに血液中の抗HLA抗体をLABScreen Mixedを用い定期的にスクリーニング測定を行い、陽性例でLABScreen Single Antigenを用いドナー特異的抗体を検出した。

(倫理面での配慮)

本研究は京都大学医学部倫理委員会による倫理審査(受付番号YC1378)による承認済みである。

#### C. 研究結果

脳死肺移植と生体肺移植のレシピエントの群間には年齢( $44.7 \pm 11.6$  vs  $35.7 \pm 19.5$ ,  $p < 0.0001$ )、原疾患、虚血時間( $461.7 \pm 92.3$  分 vs  $134.5 \pm 30.0$  分,  $p < 0.001$ )およびドナーごとのHLAミスマッチ数(ABDR;  $4.22 \pm 1.13$  vs  $2.42 \pm 1.07$ ,  $p < 0.001$ )で有意な差を認めた。術後新規抗ドナー抗体は生体肺移植で5例、脳死肺移植で21例認め、発生率は生体肺移植で6.8%と脳死肺移植の19.4%と比べ有意に低かった( $p = 0.02$ )。発生時期は、生体肺移植で平均1256日と脳死肺移植の平均196日に比べ有意に遅かった( $p = 0.003$ )。

新規抗ドナー抗体(dnDSA)を時間依存性共変量としたコックス比例ハザードモデルでは、脳死肺移植においてdnDSA陽性は、全生存期間(ハザード比3.46, 95%信頼区間1.59-7.57,  $p = 0.002$ )および無CLAD生存(ハザード比2.23, 95%信頼区間1.08-4.63,  $p = 0.003$ )に対し有意に関連が認められた。一方で生

体肺移植においては、dnDSA 陽性は全生存期間（ハザード比 1.25, 95%信頼区間 0.09-17.29,  $p=0.87$ ）・無 CLAD 生存（ハザード比 0.63, 95%信頼区間 0.046-8.53,  $p=0.73$ ）との関連を認めなかった。

#### D. 考察

脳死肺移植と生体肺移植では dnDSA の出現率・出現時期などに違いを認めた。本邦での生体肺移植はドナー不足により脳死肺移植の待機中に急激に悪化した患者の救命目的に行われるため、脳死肺移植との間にドナーとの HLA マッチングや臓器虚血時間、潜在的な臓器損傷や術後早期の移植肺機能不全などの違いがあり、それらが dnDSA 出現に差異をもたらした要因として想起された。

脳死肺移植では dnDSA 陽性が全生存期間および無 CLAD 生存の低下と有意に関連しており、予後の改善の糸口を探るためには、抗ドナー抗体を含む抗 HLA 抗体を術後定期的にフォローすることで早期に AMR を診断することが重要であると考えられた。

生体肺移植後の dnDSA 陽性は全生存期間や無 CLAD 生存とは有意に関連しなかったが、これは、当院では生体肺移植の予後が良好であること、DSA 陽性例が少なかったこと、生体肺移植後に晩期に出現する dnDSA に対する予後観察期間が不十分であったことなどが原因と考えられた。

#### E. 結論

脳死肺移植と比べ生体肺移植では、新規抗ドナー抗体の発生頻度が有意に低く、発生時期も有意に遅かった。さらに、脳死肺移植では新規抗ドナー抗体陽性は全生存期間と無 CLAD 生存の悪化に有意に関連していたが、生体肺移植ではそれらは示されなかった。これらの知見は生体肺移植のみならず脳死肺移植においても予後改善の手がかりとなる可能性があり、この現象を解明するためにはさらに多くの症例を集積する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Gochi F, Chen-Yoshikawa TF, Kayawake H, Ohsumi A, Tanaka S, Yamada Y, Yutaka Y, Nakajima D, Hamaji M, Yurugi K, Hishida R, Date H. Comparison of de novo donor-specific antibodies between living and cadaveric lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Jul;40(7):607-613.

# Comparison of de novo donor-specific antibodies between living and cadaveric lung transplantation



Fumiaki Gochi, MD,<sup>a</sup> Toyofumi Fengshi Chen-Yoshikawa, MD, PhD,<sup>b</sup>  
Hidenao Kayawake, MD,<sup>a</sup> Akihiro Ohsumi, MD, PhD,<sup>a</sup>  
Satona Tanaka, MD, PhD,<sup>a</sup> Yoshito Yamada, MD, PhD,<sup>a</sup>  
Yojiro Yutaka, MD, PhD,<sup>a</sup> Daisuke Nakajima, MD, PhD,<sup>a</sup>  
Masatsugu Hamaji, MD, PhD,<sup>a</sup> Kimiko Yurugi,<sup>c</sup> Rie Hishida,<sup>c</sup> and  
Hiroshi Date, MD, PhD<sup>a</sup>

From the <sup>a</sup>Department of Thoracic Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>b</sup>Department of Thoracic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; and the <sup>c</sup>Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan.

## KEYWORDS:

anti-HLA antibody;  
donor specific  
antibody;  
living-donor lobar lung  
transplantation;  
lung transplantation

**BACKGROUND:** Despite growing interest in donor-specific antibodies (DSAs) and antibody-mediated rejection (AMR) in lung transplantation (LTx), no study evaluating the outcomes in recipients with de novo DSAs (dnDSAs) in living-donor lobar LTx (LDLLT) exists. We compared various characteristics of DSAs in LDLLT with those in cadaveric LTx (CLT) based on prospectively collected data.

**METHODS:** Between October 2009 and September 2019, 211 recipients underwent LTx (128 CLTs and 83 LDLLTs). We reviewed 108 CLTs and 74 LDLLTs to determine the characteristics and clinical impact of dnDSAs. Eighteen data-deficient cases, 7 cases with preformed DSAs, and 4 re-transplants were excluded.

**RESULTS:** There were significant differences between CLT and LDLLT patients in age, primary disease, ischemic time, and number of human leukocyte antigen mismatches per donor. The dnDSA incidence in LDLLT (6.8%) was significantly lower than that in CLT (19.4%,  $p = 0.02$ ). The dnDSAs appeared later in LDLLT (mean 1,256 days) than in CLT (mean 196 days,  $p = 0.003$ ). According to Cox models analyzed using dnDSA as a time-dependent covariate, dnDSA positivity was significantly associated with a poor overall survival (OS; hazard ratio [HR] 3.46, 95% confidence interval [CI] 1.59-7.57,  $p = 0.002$ ) and poor CLAD-free survival in case of CLT (HR: 2.23, 95% CI: 1.08-4.63,  $p = 0.003$ ). However, no such significant associations were noted in case of LDLLT.

**CONCLUSIONS:** The dnDSA occurrence was significantly lower and later in LDLLT than in CLT. Furthermore, dnDSA-positivity was significantly associated with worse OS and CLAD-free survival after CLT but not after LDLLT.

J Heart Lung Transplant 2021;40:607–613

© 2021 International Society for Heart and Lung Transplantation. All rights reserved.

**Abbreviations:** LTx, lung transplantation; LDLLT, living-donor lobar lung transplantation; CLAD, chronic lung allograft dysfunction; DSA, donor-specific antibody; AMR, antibody mediated rejection; dnDSA, de novo donor-specific antibody; CLT, cadaveric lung transplantation; ISHLT, International Society of Heart and Lung Transplantation; OS, overall survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; HLA, human leukocyte antigen; BOS, bronchiolitis obliterans syndrome; RAS, restrictive allograft syndrome

Reprint requests: Hiroshi Date, MD, PhD, 54 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. Telephone: +81-75-751-4975. Fax: +81-75-751-4974.

E-mail address: [hdate@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:hdate@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

1053-2498/\$ - see front matter © 2021 International Society for Heart and Lung Transplantation. All rights reserved.  
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.03.019>

